

Aus dem Pharmakologischen Institut der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Über die Abhängigkeit von Herzglycosid- wirkungen von der extracellulären Calciumkonzentration

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Horst-Dieter Rock
aus Dreihausen

Mainz 1973

Aus dem Pharmakologischen Institut der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Über die Abhängigkeit von Herzglycosid- wirkungen von der extracellulären Calciumkonzentration

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Horst-Dieter Rock
aus Dreihausen

Mainz 1973



Fachbereichsdekan: Professor Dr. P. Klein
Referent: Professor Dr. W. Klaus
Korreferent: Professor Dr. R. Krebs

Gliederung der Arbeit

1. Einführung

2. Methodik

2.1 Präparation der Herzen

2.2. Versuchsanordnung

2.3. Versuchsplanung

2.4. Versuchsdurchführung

2.4.1. g-Strophanthin

2.4.2. Digitoxigenin

2.4.3. Digoxin

2.5. Auswertung

2.6. Statistik

2.6.1. Therapeutische Dosen bei den verschiedenen Calciumkonzentrationen

2.6.2. Toxizitätsdosen bei den verschiedenen Calciumkonzentrationen

3. Ergebnisse

3.1. Beispiel der Versuchsdurchführung

3.2. Wechselwirkung zwischen Calcium und Herzglycosiden im therapeutischen Dosierungsbereich

3.2.1. g-Strophanthin

3.2.2. Digitoxigenin

3.2.3. Digoxin

3.3. Wechselbeziehung zwischen Calcium und Herzglycosiden im toxischen Dosierungsbereich

3.3.1. g-Strophanthin

3.3.2. Digitoxigenin

3.3.3. Digoxin

3.3.4. Vergleich der Toxizitätsgrenzen

4. Diskussion

- 4.1. Calcium-Digitalis-Synergismus aus der Literatur
- 4.2. Abweichende Darstellung des Calcium-Digitalisverhaltens
- 4.3. Einordnung der eigenen Befunde

5. Zusammenfassung

- 5.1. Beispiel der Versuchsdurchführung
- 5.2. Wechselwirkung zwischen Calcium und Herzglycosiden im therapeutischen Dosierungsbereich
 - 5.2.1. g-Strophanthin
 - 5.2.2. Digitoxigenin
 - 5.2.3. Digoxin
- 5.3. Wechselbeziehung zwischen Calcium und Herzglycosiden im toxischen Dosierungsbereich
 - 5.3.1. g-Strophanthin
 - 5.3.2. Digitoxigenin
 - 5.3.3. Digoxin
 - 5.3.4. Vergleich der Toxizitätsgrenzen

6. Literatur

1. Einführung

Bereits 1910 fand WERSCHININ, daß die Strophanthinkontraktur an Froschherzen bei einer erhöhten Calciumkonzentration stärker und rascher verlief. Weitere Untersuchungen von KONSCHIEGG (1913), CLARK (1912) und LOEWI (1918) am Froschherzen ergaben folgendes:

Das Auftreten toxischer Erscheinungen bei Digitalisapplikation an verschiedenen isolierten Herzpräparaten wurde durch gleichzeitige Calciumeinwirkung begünstigt.

Eine entsprechende Beziehung zeigte sich auch in vivo: die toxischen Herzglycosideffekte traten bei zusätzlicher Calciumapplikation früher bzw. bereits bei niedrigeren Glycosiddosen auf (LIEBERMANN (1931), GOLD und EDWARDS (1927)). Dieser Calcium-Digitalis-Synergismus konnte auch wiederholt an Patienten beobachtet werden (BOWER und MENGLE (1936)). Dieser Synergismus besteht nicht nur im toxischen, sondern auch im therapeutischen Bereich, wie die Versuche von SALTER (u.M.) (1949) deutlich zeigen: durch Verminderung der Calciumkonzentration wurde die Kontraktionskraft der Digitaliskörper herabgesetzt. Über einen weiten Dosierungsbereich bestand eine lineare Beziehung zwischen der benötigten Herzglycosidmenge und dem Ausmaß des Calciummangels.

In Arbeiten von FÖRSTER u. LINDEAU (1963) konnte der Calcium-Digitalis-Synergismus nur bei einem Teil der untersuchten Substanzen nachgewiesen werden. Während der Calciumzusatz die Toxizität von Digitoxin und Oleandrigenin-tridigitosid signifikant erhöhte, war die Calciumapplikation bei Digoxin, Strophanthidin, Conval-latoxin, k-Strophanthin und g-Strophanthin ohne Wirkung. In einer Arbeit von NATORP und SCHULTZ (1968) wurde erneut die Frage einer synergistischen Wirkung von Calcium und Herzglycosiden an folgenden Digitaliskörpern im Tierversuch (Meerschweinchen) untersucht: Strophanthin, Digoxin, Digitoxin und Peruvidin.

Das Ergebnis zeigte, daß die Toxizität von Digitoxin bei steigender Calciumkonzentration wesentlich zunahm (25%), während bei Digoxin ein umgekehrtes Verhalten zu verzeichnen war, d.h. die Toxizität von Digoxin wurde mit steigender Calciumkonzentration signifikant vermindert.

Strophanthin und Peruvosid zeigten keine Unterschiede hinsichtlich der Calciumkonzentrationen.

Damit wurde der weitverbreiteten Ansicht widersprochen, daß Calcium den Digitaliseffekt verstärkt.

Da die beschriebenen Abweichungen vom Calcium-Digitalis-Synergismus bisher nur in vivo festgestellt werden konnten, könnten eventuell unterschiedliche pharmakokinetische Einflüsse auf die Verteilung und Elimination von Calcium und den Herzglycosiden verantwortlich sein.

In der vorliegenden Arbeit sollte das Verhalten der Digitaliswirkung (g-Strophanthin, Digoxin, Digitoxigenin) in Abhängigkeit von der Calciumkonzentration unter kontrollierten in Vitro-Bedingungen bei Ausschluß möglicher pharmakokinetischer Interferenzen im Organismus geprüft werden.

2. Methodik

2.1. Präparation der Herzen:

Zur Gewinnung von Meerschweinchenherzen wurden Tiere genommen, die ein Gewicht zwischen 200 - 500g hatten. Die Tiere wurden durch Nackenschlag getötet, an den Carotiden entblutet, die vordere Thoraxwand wegpräpariert, das Pericard entfernt und das frei präparierte Herz in Höhe der Aorta ascendens schnell entnommen und in einer mit Carbogen (95% O₂ und 5% CO₂) begasten Tyrodelösung weiterpräpariert: in die Aorta wurde eine Kanüle eingeführt und mit einem Bindfaden befestigt. Die beiden Vorhöfe wurden bis auf Reste, an die jeweils eine Reizelektrode angeschlossen wurde, entfernt.

2.2. Versuchsanordnung

Das konkrete Herz wurde an eine Langendorffapparatur gehängt, an ein Reizgerät (Grass S 5 Stimulator) angeschlossen und die Herzspitze mit einem isotonen Hebel verbunden, der die Kontraktionen mittels eines induktiven Meßwertwandlers auf einen Direktschreiber (Trägerfrequenzverstärker JM -296-2 der Firma Sanborn, Waltham, USA) übertrug. Die Reizfrequenz betrug 180/Minute, die Temperatur 37° C und der Einflußdruck auf 50 cm Wassersäule konstant gehalten.

Die Tyrodelösung setzte sich wie folgt zusammen:

Na ⁺	149	mM
K ⁺	5,4	mM
Ca ²⁺	1,8	mM
Mg ²⁺	1,05	mM
Cl ⁻	1,45	mM
H ₂ PO ₄ ⁻	0,42	mM
HCO ₃	11,9	mM

In einem Liter Tyrodelösung waren zusätzlich:

1.8g Glucose
19 mg Titriplex III

Durch den Zusatz von Titriplex III sollten mögliche metallische Verunreinigungen verhindert werden.

2.3. Versuchsplanung

Mit jedem der 3 untersuchten Digitaliskörper wurden 5 Versuchsreihen mit unterschiedlichen Calciumkonzentrationen durchgeführt. Die verwendeten Konzentrationen waren 0.45, 0.9, 1.35, 1.8 und 3.6 mM Calcium.

2.4. Versuchsdurchführung

Die Herzen wurden zunächst für 5-15 Minuten mit Kontrolltyrodelösung perfundiert, um eine Anpassung der Herzen an die in vitro-Bedingungen zu erzielen. Danach wurden kumulativ Dosiswirkungskonzentrationen durchgeführt.

2.4.1. g-Strophanthin

Nach dem Vorlauf wurde mit einer Strophanthinkonzentration von 2×10^{-8} M begonnen, die in der Tyrodelösung aufgelöst wurde. In Abständen von jeweils 10 Minuten wurde auf steigende Strophanthinkonzentrationen umgeschaltet: 5×10^{-8} , 1×10^{-7} , 2×10^{-7} , 4×10^{-7} usw. Der Versuch wurde bei Auftreten von toxischen Zeichen beendet. Als toxische Zeichen wurden Kontrakturen, gehäuftes Auftreten von Extrasystolen und Asystolie gewertet.

Zur Technik über die Herstellung der gewünschten g-Strophanthinkonzentrationen:

g-Strophanthin wurde in Aqua dest. gelöst.

Es wurden dann zwei Stämme hergestellt:

- a) Ein Stamm mit einer Konzentration von 10^{-4} M Strophanthin.

0.1 bzw. 0.25 bzw. 0.5 bzw. 1 ml dieses Stammes ergaben auf 500 ml gelöst eine g-Strophanthinkonzentration von 2×10^{-8} bzw. 5×10^{-8} bzw. 1×10^{-7} bzw. 2×10^{-7} M Strophanthin.

- b) Der zweite Stamm hatte eine Konzentration von 10^{-3} M Strophanthin. 0.2 ml dieses Stammes ergab auf 500 ml Tyrodelösung eine Strophanthinkonzentration von 4×10^{-7} M usw.

2.4.2. Digitoxigenin

Begonnen wurde mit einer Digitoxigeninkonzentration von 1×10^{-7} . Nach 15 Minuten wurde jeweils die Digitoxigeninkonzentration verdoppelt: 2×10^{-7} , 4×10^{-7} . Beim Auftreten von toxischen Zeichen wurde der Versuch beendet.

Technik zur Herstellung von Digitoxigeninkonzentrationen:

Für die Versuchsreihe mit Calcium = 0.9, 1.35 (bis auf einen Versuch), 1.8, 3.6 mM wurde Digitoxigenin mit einer Konzentration von 2.5×10^{-5} M als Stammlösung in Aqua dest. gelöst. 2 ml dieses Stammes in 500 ml Tyrodelösung aufgelöst ergibt eine Digitoxigeninkonzentration von 1×10^{-7} M.

Zur Herstellung der weiteren Konzentrationen wurden jeweils die Menge der Stammlösung verdoppelt.

Für die restlichen Versuche (Calcium = 0.45 mM und der oben erwähnte Versuch bei Calcium = 1.35 mM) wurden 2 Stämme hergestellt, in denen Digitoxigenin in 96%-igem Äthanol gelöst wurde.

Stamm I	=	10^{-3} M Digitoxigenin
Stamm II	=	10^{-4} M Digitoxigenin

In analoger Weise wie oben bei der Herstellung der g-Strophanthinkonzentrationen beschrieben, wurden die benötigten Digitoxigeninkonzentrationen hergestellt.

2.4.3. Digoxin

Abweichend von dem bisher durchgeführten Verfahren wurde bei Digoxin in der Versuchsreihe 1 (Calcium = 0.45 mM) mit einer Digoxinkonzentration von 2×10^{-7} M begonnen. Bei den Versuchsreihen 2-5 mit einer Konzentration von 8×10^{-7} M.

Zur Technik:

als Stamm wurde 10^{-3} M Digoxin in 48%-igem Äthanol gelöst. Die Digoxinkonzentrationen wurden in analoger Weise hergestellt wie es oben bei Herstellung der Strophanthinkonzentrationen beschrieben worden ist.

2.5 Auswertung

Die einzelnen Versuche wurden auf verschiedenen Verstärkungen des Sanborn-Direktschreibers durchgeführt. Deshalb sind die in den Ergebnistabellen angegebenen Werte Umrechnungswerte, die sich auf die Verstärkung V_5 des Direkt-schreibers beziehen. Als eine Kontraktionseinheit = 1KE wurde die auf der Verstärkung V_5 des Sanborn-Direktschreibers gemessene Amplitude von 1mm definiert.

Das Symbol + wurde dann verwendet, wenn der Herzmuskel toxische Reaktionen zeigte.

2.6. Statistik

2.6.1. Therapeutische Dosen bei den verschiedenen Calciumkonzentrationen.

Um die Frage zu prüfen, ob die therapeutischen Dosen bei den verschiedenen Calciumkonzentrationen und den verschiedenen Konzentrationen der 3 Herzglycoside unterschiedlich waren, wurde eine 2-fach-partiell hierarchische Varianzanalyse durchgeführt (s. WILLIAM G. GUENTHER; Analysis of Variance, 1964).

Jeweils 5 Meerschweinchenventrikel sind dem Faktor Calcium untergeordnet, wobei jedem der Ventrikel jede Konzentration des entsprechenden Herzmittels gegeben wurde. Es sei die Calciumkonzentration der Faktor 1, Herzmittel der Faktor 2 und die 5 Meerschweinchenventrikel der Faktor 3.

Die Modellgleichung lautet:

$$X_{ijk} = \mu + \alpha_i + \beta_j + \lambda_{ij} + T_{k(ij)}$$

μ = Gesamtmittelwerte

α_i = Effekt der i-ten Calciumkonzentration
(Faktor 1) ($i = 1 \dots n$) n = für alle Versuche gleich 5 bzw. 4;

β_j = Effekt der j-ten Konzentration des Herzmittels
(Faktor 2) ($j = 1 \dots m$) m = für verschiedene Herzglycoside verschieden

λ_{ij} = Wechselwirkung zwischen Calciumkonzentration und Herzmittel (Faktor 12)

$T_{k(ij)}$ = Effekt der einzelnen Meerschweinchenventrikel
 k = Anzahl der Meerschweinchenventrikel pro Calciumkonzentration.

Die 2-fach-partiell-hierarchische Varianzanalyse führt zur folgenden Tabelle:

	f Freiheits- grade	SAQ Summe der Ab- weichungs- quadrate	MAQ = SAQ/ f
Faktor 1 (Calciumkonzentration)	$f_{(1)}$	$SAQ_{(1)}$	$MAQ_{(1)}$
Faktor 2 (Herzmittel)	$f_{(2)}$	$SAQ_{(2)}$	$MAQ_{(2)}$
Faktor 3 (Ventrikel)	$f_{(3)}$	$SAQ_{(3)}$	$MAQ_{(3)}$
Faktor 12 (Wechselwirkung Ca^{2+} - Herzmittel)	$f_{(12)}$	$SAQ_{(12)}$	$MAQ_{(12)}$
Rest	$f_{(Rest)}$	$SAQ_{(Rest)}$	$MAQ_{(Rest)}$

Um die Wirkung der Herzglycoside zu testen, wurde $MAQ_{(1)}$ durch $MAQ_{(3)}$ dividiert. Der so erhaltene F-Wert wurde an Hand der F-Tafel auf Signifikanz geprüft.

Die Prüfgröße für den Faktor 2 war $MAQ_{(2)} / MAQ_{(Rest)}$. Die Wechselwirkung zwischen Calciumkonzentration und Herzmittel wurde ebenfalls gegen $MAQ_{(Rest)}$ getestet.

Die Tafeln der Varianzanalyse für die verschiedenen Herzmittel werden auf den folgenden Seiten dargestellt.

2-fach-partiell-hierarchische Varianzanalyse

beteiligte Einflußgr.	Anzahl d. Freiheitsgr.	Summe d. ABW-Quadrate	Mittl. ABW-Quadrat	F _{emp.}	F _{tabuliert}
Ca ²⁺ -Konz.(1) (Faktor 1)	4	651915.37329	162978.84332	13.3691	F _{4, 20} ; 0.01 = 4,43
g-Strophanthin (Faktor 2)	5	36222.35334	7244.47067	23.0537	F _{5, 100} ; 0.01 = 3,21
MS-Ventrikel (Faktor 3)	20	243816.13343	12190.70667		
Ca ²⁺ -Konz.- g-Strophanthin (Faktor 12)	20	57544.54672	2877.22734	9.1560	F _{20, 100} ; 0.01 = 2,07
Rest	100	31424.26646	314.24266		

Ergebnisse:

- 1.) Die Unterschiede zwischen den 5 Calciumkonzentrationen sind signifikant ($p \leq 0.01$).
- 2.) Die Unterschiede zwischen den 6 g-Strophanthinkonzentrationen sind signifikant ($p \leq 0.01$).
- 3.) Die Wechselwirkung zwischen Calciumkonzentration und 6 g-Strophanthinkonzentration und umgekehrt ist signifikant ($p \leq 0.01$)

2-fach-partiell-hierarchische Varianzanalyse

Beteiligte Einflußgr.	Summe d. Freiheitsgr.	Summe d. ABW-Quadrate	Mittl. ABW-Quadrat	F emp.	F tabuliert
Ca ²⁺ -Konz. (Faktor 1)	3	105287.78334	35095.92778		
Digoxin (Faktor 2)	2	3209.73333	1604.86667	4.99385	F _{3, 16} ; 0.01 = 5.29
MS-Ventrikel (Faktor 3)	16	112445.06666	7027.81666	5.516	F _{3, 16} ; 0.05 = 3.24
Ca ²⁺ -Konz.- Digoxin (Faktor 12)	6	12473.46667	2078.91111	7.145	F _{2, 32} ; 0.01 = 5.34
Rest	32	9310.13333	290.94167		F _{6, 32} ; 0.01 = 3.43

- Ergebnisse:
- 1.) Die Unterschiede zwischen den 4 Calciumkonzentrationen sind signifikant ($p \leq 0.05$).
 - 2.) Die Unterschiede zwischen den 3 Digoxinkonzentrationen sind signifikant ($p \leq 0.01$).
 - 3.) Die Wechselwirkung zwischen Calciumkonzentration und 3 Digoxinkonzentration und umgekehrt ist signifikant ($p \leq 0.01$).

2-fach-partiell-hierarchische Varianzanalyse

Beteiligte Einflußgr.	Anzahl d. Freiheitsgr.	Summe der ABW-Quadrate	Mittl. ABW-Quadrat	F _{emp.}	F _{tabuliert}
Ca ²⁺ -Konz. (Faktor 1)	4	269712.84801	67428.21200	18.692	F _{4, 20; 0.01} = 4.43
Digitoxigenin (Faktor 2)	4	4017.00800	1004.25200	6.262	F _{4, 80; 0.01} = 3.56
MS-Ventrikel (Faktor 3)	20	72145.44001	3607.27200	15.317	F _{16, 80; 0.01} = 2.23
Ca ²⁺ -Konz.- Digitoxigenin (Faktor 12)	16	39303.23201	2456.45200		
Rest	80	12829.75998	160.37199		

Ergebnisse:

- 1) Die Unterschiede zwischen den 5 Calciumkonzentrationen sind signifikant ($p \leq 0.01$).
- 2) Die Unterschiede zwischen den 5 Digitoxigeninkonzentrationen sind signifikant ($p \leq 0.01$).
- 3) Die Wechselwirkung zwischen Calciumkonzentration und 5 Digitoxigeninkonzentration und umgekehrt ist signifikant ($p \leq 0.01$).

2.6.2. Toxizitätsdosen bei den verschiedenen Calciumkonzentrationen

Die minimalen toxischen Konzentrationen von g-Strophanthin, Digitoxigenin und Digoxin wurden umgerechnet in Exponenten (x) zur Basis 2 (Durchführung siehe Text). Mit Hilfe dieser Exponenten wurden Mittelwerte $\bar{x}$ und Standardabweichungen $s_{\bar{x}}$ für jede der 5 Calciumkonzentrationen nach den Formeln berechnet:

$$\bar{x} = 1/n \cdot \sum x_i \quad \text{und}$$

$$s_{\bar{x}} = \sqrt{\sum (x_i - \bar{x})^2 / n-1}$$

wobei n die Zahl der Tiere für jede Calciumkonzentration ist, x_i der Exponent der Konzentration von g-Strophanthin, resp. Digitoxigenin, resp. Digoxin ist, bei der das i -te Tier toxische Erscheinungen zeigte (Durchführung siehe Text).

Es wurde dann die Frage geprüft, ob die 2 extremen Calciumkonzentrationen die toxische Digitaliskörperkonzentration beeinflussen. Hierzu wurde der Test von Wilcoxon für unverbundene Stichproben (Literatur: PFANZAGL, Allgemeine Methodenlehre der Statistik Bd. 2) angewendet. Die Exponenten der entsprechenden toxischen Digitaliskonzentrationen wurden ihrer Größe nach rangiert, und es wurden ihnen Rangzahlen zugewiesen. Der kleinste Wert bekam die Zahl 1, der zweitkleinste die Zahl 2 usw. Kam ein Exponent mehrmals vor, so wurde jedem Wert der Mittelwert aus den Rangzahlen zugeordnet (Ausführung siehe Text).

3. Ergebnisse

3.1. Beispiel der Versuchsdurchführung

Ein charakteristisches Beispiel für die Versuchsdurchführung zeigt die Abb. 1. Sie zeigt den positiv inotropen Effekt im therapeutischen Dosierungsbereich. Ausgehend von der Kontrolle in einem Tyrodemilieu mit definierter Calciumkonzentration, die während des Versuchs konstant gehalten wurde, wird nach Zusatz und Steigerung der g-Strophanthinkonzentration der positiv inotrope Effekt immer stärker. Bei Überschreiten der Konzentration, die dem letzten Punkt der Abb. 1 entspricht, zeigte das Herz toxische Zeichen, so daß der Versuch als beendet galt.

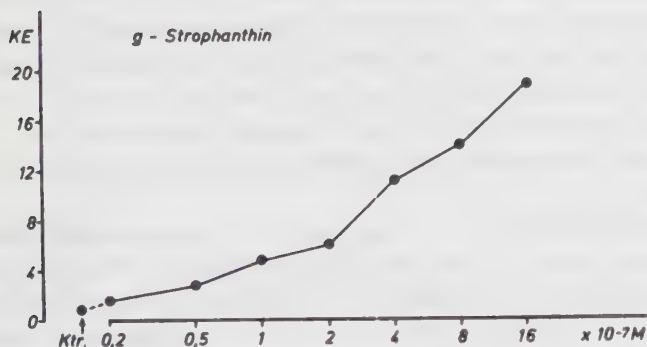


Abb. 1 (Einzelversuch)

Die positiv inotrope Wirkung von g-Strophanthin ist an einem isolierten Meerschweinchenherzen in Form einer kumulativen Dosiswirkungskurve bei 0.45 mM Calcium dargestellt worden. Der letzte Punkt ist die gerade noch nicht toxisch wirkende Konzentration (KE = Kontraktions-einheit, siehe Methodik).

3.2. Wechselbeziehung zwischen Calcium und Herzglycosiden im therapeutischen Dosierungsbereich

3.2.1. g-Strophanthin

Wie aus der Tabelle 1 und der Abb. 2 zu sehen ist, nimmt die Kontraktionsamplitude in dem Calciumbereich zwischen 0.45-1.35 mM mit steigender g-Strophanthinkonzentration zu.

In dem Calciumbereich von 1.8-3.6 mM ist die Kontraktionsamplitude mit steigender g-Strophanthinkonzentration entweder gleich null oder negativ, d.h. in dem zuletzt genannten Calciumkonzentrationsbereich wirkt g-Strophanthin überhaupt nicht oder negativ inotrop.

Vergleicht man nun die Kontraktionsamplitude zwischen der minimalen und maximalen therapeutischen g-Strophanthinkonzentration, dann stellt man fest, daß bei der Calciumkonzentration von 0.45 mM der positiv inotrope Effekt am größten ist und mit steigender Calciumkonzentration abnimmt. Bei den Calciumkonzentrationen von 1.8 und 3.6 mM ist die Kontraktionsamplitude zwischen minimaler und maximaler therapeutischer g-Strophanthinkonzentration negativ.

Betrachtet man den Dosierungsbereich von g-Strophanthin, sieht man, daß bei der Calciumkonzentration von 0.45 mM der Dosierungsbereich am größten ist und mit steigender Calciumkonzentration abnimmt. Bei einer Calciumkonzentration von 0.45 mM liegt der Dosierungsbereich zwischen 2×10^{-8} und 1.6×10^{-6} M g-Strophanthin. Bei 0.9 und 1.35 mM Calcium haben wir einen Dosierungsbereich zwischen 2×10^{-8} und 8×10^{-7} M Strophanthin.

Bei 1.8 und 3.6 mM Calcium haben wir einen Dosierungsbe-
reich zwischen 2×10^{-8} u. 4×10^{-7} M Strophanthin.

g-Strophanthin

Calciumkonzentrationen (mM)															
Beding.	$\bar{x}$	0.45	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	0.9	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	1.35	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	1.8	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	3.6	$s_{\bar{x}}$
Kontr.	1.07	0.28		7.90	1.86		18.53	1.99		21.01	2.09		21.65	2.12	
2×10^{-8}	2.28	0.33		9.95	1.92		18.07	1.72		21.01	2.16		21.30	1.88	
5×10^{-8}	3.07	0.26		10.76	1.95		19.60	2.36		20.00	2.02		21.25	1.80	
1×10^{-7}	5.37	0.88		12.01	2.09		20.28	2.39		19.51	2.21		20.11	1.74	
2×10^{-7}	6.47	0.71		14.40	2.52		21.64	2.11		19.68	2.44		19.98	1.93	
4×10^{-7}	11.08	1.48		16.41	3.32		24.21	2.14		19.65	2.59		19.21	1.86	
8×10^{-7}	20.66	4.80		26.40	3.55		25.62	2.91		+	+		+	+	
1.6×10^{-6}	19.50	0.50		+	+		+	-		-	-		-	-	
3.2×10^{-6}	+	-		-	-		-	-		-	-		-	-	

Tabelle 1: Zusammenstellung der Werte für die Kontraktionsamplituden (Kontraktionseinheit s. Methodik) isolierter Meerschweinchenherzen bei Einwirkung von g-Strophanthin (2×10^{-8} - 1.6×10^{-6} M) in Abhängigkeit von der Calciumkonzentration (0.45 - 3.6 mM). Angegeben sind Mittelwerte ($\bar{x}$) mit ihren Standardabweichungen ($s_{\bar{x}}$) aus jeweils 5 Einzelversuchen. Der Toxizitätsbeginn ist gekennzeichnet durch +.

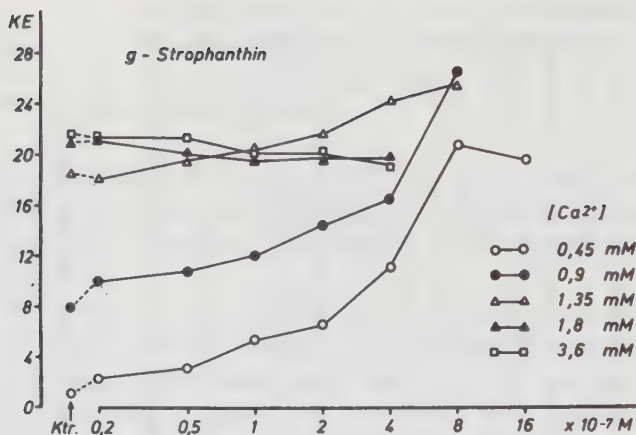


Abb. 2:

Zusammenfassende Darstellung der Konzentrationswirkungsbeziehung für g-Strophanthin bei verschiedenen Calciumkonzentrationen. Angegeben sind die Mittelwerte aus 5 Versuchen. Statistische Angaben siehe Tabelle 1. KE = Kontraktionseinheit (s. Methodik).

3.2.2. Digitoxigenin

Wie aus der Tabelle 2 und der Abb. 3 zu sehen ist, nimmt die kontraktionsamplitude in dem Calciumbereich zwischen 0.45 - 1.35 mM mit steigender Digitoxigeninkonzentration zu.

In dem Calciumbereich von 1.8 - 3.6 mM ist die Kontraktionsamplitude mit steigender Digitoxigeninkonzentration negativ, d.h. in dem zuletzt genannten Calciumkonzentrationsbereich wirkt Digitoxigenin negativ inotrop.

Vergleicht man nun die Kontraktionsamplitude zwischen der minimalen und maximalen therapeutischen Digitoxigeninkonzentration, dann stellt man fest, daß bei der Calciumkonzentration von 0.45 mM der positiv inotrope Effekt am

größten ist und mit steigender Calciumkonzentration abnimmt. Bei den Calciumkonzentrationen von 1.8- und 3.6 mM ist die Kontraktionsamplitude zwischen minimaler und maximaler therapeutischer Digitoxigeninkonzentration negativ.

Betrachtet man den Dosierungsbereich von Digitoxigenin, sieht man, daß bei den Calciumkonzentrationen zwischen 0.45- und 1.35 mM die Kontraktionsamplitude am größten ist und mit steigender Calciumkonzentration abnimmt. Bei den Calciumkonzentrationen zwischen 0.45- und 1.35 mM liegt der Dosierungsbereich zwischen 1×10^{-7} - und 1.6×10^{-6} M Digitoxigenin.

Bei 1.8- und 3.6 mM Calcium haben wir einen Dosierungsbereich zwischen 1×10^{-7} und 8×10^{-7} M Digitoxigenin.

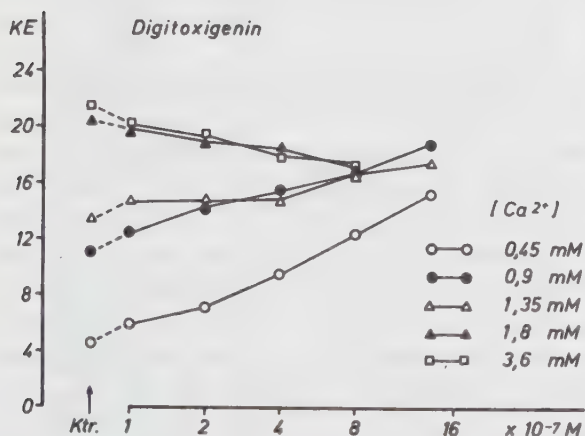


Abb. 3:

Zusammenfassende Darstellung der Konzentrationswirkungsbeziehung für Digitoxigenin bei verschiedenen Calciumkonzentrationen. Angegeben sind die Mittelwerte aus 5 Versuchen. Statistische Angaben siehe Tabelle 2 (KE = Kontraktionseinheit s. Methodik).

Tabelle 2

Digitoxigenin

Beding.	Calciumkonzentrationen (mM)									
	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$
	0.45		0.9		1.35		1.8		3.6	
Kontr.	4.51	1.09	11.08	1.38	13.31	1.57	20.38	1.32	21.40	0.54
1×10^{-7}	5.90	1.28	12.46	1.54	14.59	1.63	19.73	1.20	20.11	0.49
2×10^{-7}	7.11	1.40	14.33	1.61	14.52	1.39	18.95	1.11	19.15	0.59
4×10^{-7}	9.47	1.79	15.33	0.59	14.76	1.42	18.35	1.28	17.95	0.85
8×10^{-7}	12.32	1.79	16.75	0.66	16.75	1.60	17.20	1.33	17.26	0.79
1.6×10^{-6}	15.23	1.79	18.80	0.66	17.27	2.76	+	+	+	+
3.2×10^{-6}	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Tabelle 2: Zusammenstellung der Werte für die Kontraktionsamplituden (Kontraktionseinheit s. Methodik) isolierter Meerschweinchenherzen bei Einwirkung von Digitoxigenin (1×10^{-7} - 1.6×10^{-6} M) in Abhängigkeit von der Calciumkonzentration (0.45 - 3.6 mM). Angegeben sind Mittelwerte ($\bar{x}$) mit ihren Standardabweichungen ($s_{\bar{x}}$) aus jeweils 5 Einzelversuchen. Der Toxizitätsbeginn ist gekennzeichnet durch +.

3.2.3. Digoxin

Wie aus der Tabelle 3 und der Abbildung 4 zu sehen ist, nimmt die Kontraktionsamplitude in dem Calciumbereich zwischen 0.45 - 1.8 mM mit steigender Digoxinkonzentration zu. Im Calciumbereich von 3.6 mM ist die Kontraktionsamplitude mit steigender Digoxinkonzentration negativ, d.h. in dem zuletzt genannten Calciumkonzentrationsbereich wirkt Digoxin negativ inotrop.

Vergleicht man nun die Kontraktionsamplitude zwischen der minimalen und maximalen therapeutischen Digoxinkonzentration, dann stellt man fest, daß bei der Calciumkonzentration von 1.35 mM der positiv inotrope Effekt am größten ist und mit fallender Calciumkonzentration abnimmt. Bei der Calciumkonzentration von 3.6 mM ist die Kontraktionsamplitude zwischen minimaler und maximaler therapeutischer Digoxinkonzentration negativ.

Betrachtet man den Dosierungsbereich von Digoxin, so sieht man, daß bei der Calciumkonzentration von 0.45 mM der Dosierungsbereich am größten ist. Er liegt zwischen 2×10^{-7} - 1.6×10^{-6} M Digoxin. In dem Calciumbereich zwischen 0.9 - 1.8 mM Calcium ist der Dosierungsbereich von Digoxin geringer. Er liegt zwischen 8×10^{-7} - 1.6×10^{-6} M Digoxin. Bei der Calciumkonzentration von 3.6 mM erweitert sich der therapeutische Dosierungsbereich gegenüber dem zuletzt genannten Dosierungsbereich. Er liegt zwischen 8×10^{-7} - 3.2×10^{-6} M Digoxin. Digoxin zeigt allerdings in diesem Calciumbereich nicht den für die Digitaliskörper charakteristischen positiven inotropen Effekt, es wirkt negativ inotrop.

Abweichend von den beiden anderen untersuchten Digitaliskörpern konnte bei Digoxin der Zeitabstand zwischen den einzelnen Digoxinkonzentrationen nicht konstant gehalten werden, da nach anfänglich deutlichem positiven

inotropen Effekt eine allmähliche Abnahme der Kontraktionsamplitude zu bemerken war. Ein stabiler Gleichgewichtszustand war also nicht zu erreichen.

Bei der Versuchsreihe 1 (Calcium = 0,45 mM) war eine Digoxinkonzentration von 2×10^{-7} M bereits wirksam, während bei den übrigen Versuchsreihen (2-5) mit einer Konzentration von 8×10^{-7} M Digoxin angefangen wurde. Erst diese Konzentration zeigte einen positiven inotropen Effekt.

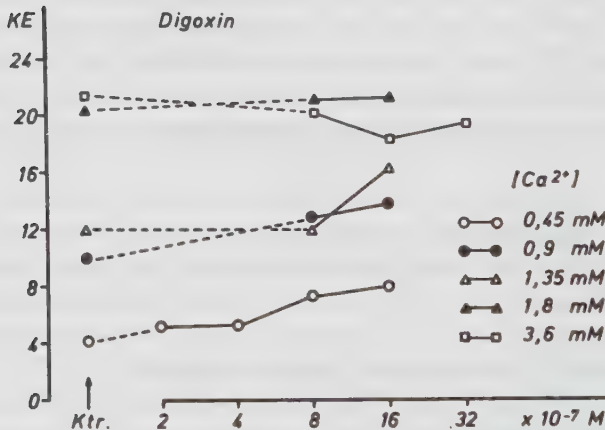


Abb. 4:

Zusammenfassende Darstellung der Konzentrationswirkungsbeziehungen für Digoxin bei verschiedenen Calciumkonzentrationen. Angegeben sind die Mittelwerte aus 5 Versuchen. Statistische Angaben siehe Tabelle 3 (KE = Kontraktionseinheit s. Methodik).

Tabelle 3

Digoxin

Beding.	Calciumkonzentrationen (mM)									
	$\bar{x}$	0.45	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	0.9	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	1.35	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$
Kontr.	4.17	0.56	10.08	1.34	11.89	1.61	20.46	2.38	21.28	3.02
2×10^{-7}	5.20	0.73	-	-	-	-	-	-	-	-
4×10^{-7}	5.29	0.66	-	-	-	-	-	-	-	-
8×10^{-7}	7.29	1.56	12.78	1.39	12.14	1.41	20.90	2.65	20.10	2.77
1.6×10^{-6}	8.01	1.85	15.78	0.98	16.16	1.58	21.15	2.63	18.23	2.53
3.2×10^{-6}	+	+	+	+	+	+	+	+	19.40	3.80
4.8×10^{-6}									+	+

Tabelle 3: Zusammenstellung der Werte für die Kontraktionsamplituden (Kontraktionseinheit s. Methodik) isolierter Meerschweinchenherzen bei Einwirkung von Digoxin (2×10^{-7} - 3.2×10^{-6} M) in Abhängigkeit von der Calciumkonzentration (0.45 - 3.6 mM). Angegeben sind Mittelwerte ($\bar{x}$) mit ihren Standardabweichungen ($s_{\bar{x}}$) aus jeweils 5 Einzelversuchen. Der Toxizitätsbeginn ist gekennzeichnet durch +.

3.3. Wechselwirkung zwischen Calcium und Herzglycosiden im toxischen Dosierungsbereich

Zur Prüfung der Frage, ob eine Abhängigkeit der Toxizität der geprüften Substanzen von der extrazellulären Calciumkonzentration besteht, wurde nun ein Vergleich der bei den Extremkonzentrationen erzielten Toxizitätswerte vorgenommen.

Bei der Auswertung wurde wie folgt vorgegangen: zur Auswertung der Meßwerte an den Wilcoxon-test wurde folgende Transformation vorgenommen. Die verschiedenen Konzentrationen von g-Strophanthin, Digitoxigenin und Digoxin wurden umgerechnet in Exponenten (x) zur Basis 2, wobei vorher der Faktor 10^{-7} ausgeklammert wurde.

<u>Konzentrationen</u>	<u>Exponent</u>
$2 \times 10^{-1} \times 10^{-7}$	- 2.32
$5 \times 10^{-1} \times 10^{-7}$	- 1
1×10^{-7}	0
2×10^{-7}	1
4×10^{-7}	2
8×10^{-7}	3
16×10^{-7}	4
32×10^{-7}	5
48×10^{-7}	5.59
64×10^{-7}	6

Die Exponenten der entsprechenden toxischen Konzentrationen wurden ihrer Größe nach rangiert und es wurden ihnen Rangzahlen zugewiesen. Der kleinste Wert bekam die Zahl 1, der zweitgrößte die Zahl 2 usw. Kam ein Exponent mehrmals vor, so wurde jedem Wert der Mittelwert aus den Rangzahlen zugeordnet (Wilcoxon-test für unverbundene Stichproben). In Zahlen ausgedrückt ergibt sich folgendes Bild:

3.3.1 g-Strophanthin

g-Strophanthin				
Versuchs- nummer	Calcium = 0.45 mM		Calcium = 3.6 mM	
	Exponenten	Rangzahlen	Exponenten	Rangzahlen
1	3	5	3	5
2	3	5	3	5
3	3	5	3	5
4	3	5	3	5
5	4	10.5	3	5
6	5	12.5	4	10.5
7	5	12.5		
				<u>35.5 = R₁</u>

$$\begin{aligned}
 R_1 &= 35.5 \\
 E_1 &= 6 \times (6 + 7 + 1) / 2 = 42 \\
 R_1 - E_1 &= 6.5 \\
 C_{67; 0.05} &= 15 \\
 -15 < +6.5 < +15 &\longrightarrow \text{nicht signifikant} \\
 &\quad (p \geq 5\%)
 \end{aligned}$$

Der Vergleich der Werte bei den beiden extremen Calciumkonzentrationen zeigt, daß die toxische Strophanthinwirkung nicht signifikant von der Calciumkonzentration beeinflußt wird.

3.3.2. Digitoxigenin

Digitoxigenin				
Versuchs- nummer	Calcium = 0.45 mM		Calcium = 3.6 mM	
	Exponenten	Rangzahlen	Exponenten	Rangzahl
1	3	1	4	4.5
2	5	10.5	4	4.5
3	5	10.5	4	4.5
4	5	10.5	4	4.5
5	5	10.5	4	4.5
6	5	10.5	4	4.5
7	5	10.5	4	4.5
				$R_1 = 27$

$$R_1 = 27$$

$$E_1 = 6 \times 14/2 = 42$$

$$R_1 - E_1 = 15$$

$$C_{6,7; 0.05} = 15 \longrightarrow \text{signifikanter Unterschied} \\ (p \leq 5\%)$$

Bei einer Calciumkonzentration von 3.6 mM ist somit die toxische Digitoxigeninkonzentration signifikant niedriger als bei der niedrigen Calciumkonzentration.

3.3.3. Digoxin

Digoxin				
Versuchs- nummer	Calcium = 0.45 mM		Calcium = 3.6 mM	
	Exponenten	Rangzahlen	Exponenten	Rangzahlen
1	4	2	5	9.5
2	4	2	5	9.5
3	4	2	5	9.5
4	5	9.5	5.59	17
5	5	9.5	5.59	17
6	5	9.5	5.59	17
7	5	9.5		
8	5	9.5		
9	5	9.5		
10	5	9.5		
11	5	9.5		
12 2	5	9.5		

$$R_1 = 79.5$$

$$R_1 = 79.5$$

$$E_1 = 6 \times (6 + 13) / 2 = 57$$

$$R_1 - E_1 = 22.5$$

$$G_{6,12; 0.05} = 22 \longrightarrow \text{signifikanter Unterschied} \\ (p < 5\%)$$

Bei einer Calciumkonzentration von 3.6 mM wird die toxische Digoxinkonzentration signifikant später erreicht als bei der niedrigen Calciumkonzentration von 0.45 mM.

3.3.4. Vergleich der Toxizitätsgrenzen

Mit Hilfe der oben berechneten Exponenten wurden Mittelwerte $\bar{x}$ und Standardabweichungen $s_{\bar{x}}$ für die Toxizitätsdosen bei jeder der 5 Calciumkonzentrationen berechnet:

Calciumkonzentrationen (mM)						
Substanzen	0.45	0.9	1.35	1.8	3.6	
g-Strophanthin	$\bar{x}$ 13.12×10^{-7}	10.8×10^{-7}	14.5×10^{-7}	7.99×10^{-7}	8.97×10^{-7}	
	$s_{\bar{x}}$ 0.359	0.175	0.142	0.0	0.166	
Digitoxigenin	$\bar{x}$ 26.2×10^{-7}	31.9×10^{-7}	22.6×10^{-7}	17.8×10^{-7}	16.0×10^{-7}	
	$s_{\bar{x}}$ 0.699	0.577	0.866	0.166	0.0	
Digoxin	$\bar{x}$ 26.9×10^{-7}	31.9×10^{-7}	28.9×10^{-7}	34.2×10^{-7}	39.2×10^{-7}	
	$s_{\bar{x}}$ 0.130	0.0	0.142	0.098	0.131	

Die Mittelwerte $\bar{x}$ und die Standardabweichungen der Mittelwerte $s_{\bar{x}}$ werden in der Abb. 5 für die untersuchten Cardenoliden zur Darstellung gebracht. Sie sollen das toxische Verhalten der Substanzen im Vergleich zu der jeweiligen Calciumkonzentration zeigen.

Der Kurvenverlauf für die minimalen toxischen g-Strophanthinkonzentrationen in Abhängigkeit von den 5 Calciumkonzentrationen zeigt, daß mit Ausnahme der Calciumkonzentration von 1.35 mM die minimale toxische Strophanthinkonzentration mit steigender Calciumkonzentration abnimmt.

Digitoxigenin zeigt im Grunde dasselbe Verhalten. Der Unterschied besteht darin, daß die toxische Digitoxigeninkonzentration bei Calcium = 0.9 mM sich nicht in dieses Verhalten einordnet.

Der Kurvenverlauf für die minimalen toxischen Digoxinkonzentrationen in Abhängigkeit von den 5 Calciumkonzentrationen zeigt, daß mit Ausnahme der Calciumkonzentration von 1.35 mM, die minimale toxische Digoxinkonzentration mit steigender Calciumkonzentration zunimmt. Damit zeigt Digoxin ein im Vergleich zu den beiden anderen untersuchten Herzglycosiden entgegengesetztes Verhalten.

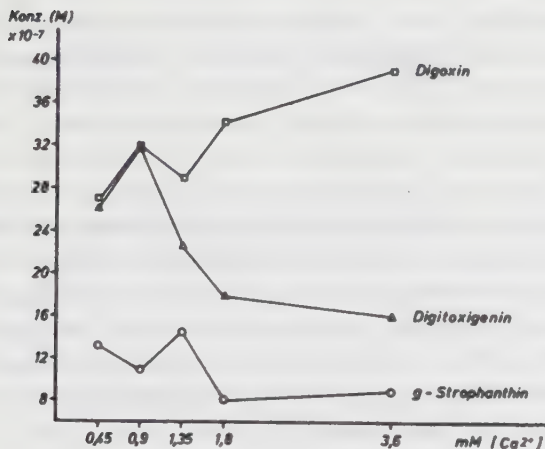


Abb. 5:

Vergleichende Darstellung der minimalen toxischen Glykosidkonzentrationen (Ordinate) in Abhängigkeit von den Calciumkonzentrationen (Abszisse). Einzelheiten siehe Text.

4. Diskussion

4.1. Calcium-Digitalis-Synergismus aus der Literatur

Untersuchungen von KONSCHIEGG (1913), CLARK (1912) und LOEWI (1918) an verschiedenen isolierten Herzpräparaten ergaben eine Begünstigung toxischer Erscheinungen bei Digitalisapplikation und gleichzeitiger Calciumeinwirkung.

LIEBERMANN (1931) sowie GOLD und EDWARDS (1927) fanden in vivo-Versuchen eine entsprechende Beziehung. Dieser Calcium-Digitalissynergismus konnte auch wiederholt an Patienten beobachtet werden. Tödliche Zwischenfälle sind schon vorgekommen. BOWER und HENGLE (1936).

Dieser Calcium-Digitalis-Synergismus besteht nicht nur im toxischen, sondern auch im therapeutischen Bereich, wie die Versuche von SALTER und Mitarb. (1949) deutlich zeigen: durch Verminderung der Calciumkonzentration wurde die Kontraktionskraft der Digitaliskörper herabgesetzt. Über einen weiten Dosierungsbereich bestand eine lineare Beziehung zwischen der benötigten Herzglycosidmenge und dem Ausmaß des Calciummangels.

4.2. Abweichende Darstellung des Calcium-Digitalisverhaltens

In Arbeiten von FÖRSTER u. LINDENAU (1963) konnte der Calcium-Digitalis-Synergismus nur bei einem Teil der untersuchten Substanzen nachgewiesen werden. Während der Calciumzusatz die LD₁₀₀-Werte von Digitoxin und Oleandrinintridigitoxosid signifikant erniedrigt, war die Calciumapplikation bei Digoxin, Strophanthin, Convallatoxin, k-Strophanthin und g-Strophanthin ohne Wirkung.

Eine Arbeit von NATORP und SCHULTZ (1968) unter in vivo-Bedingungen brachte folgende Ergebnisse: Die Toxizität von Digitoxin nahm bei steigender Calciumkonzentration wesentlich zu (25%), während bei Digoxin ein umgekehrtes Verhalten zu verzeichnen war, d.h. die Toxizität von Digoxin wurde mit steigender Calciumkonzentration signifikant vermindert. Strophanthin und Peruvosid zeigten keine Unterschiede hinsichtlich der Calciumkonzentrationen.

4.3. Einordnung der eigenen Befunde

Für g-Strophanthin hat die vorliegende Arbeit nichts Abweichendes von bisher Bekanntem ergeben. Die Ergebnisse von FÜRSTER u. LINDENAU (1963) und NATORP und SCHULTZ (1968) konnten somit bestätigt werden. Was das Digitoxigeninverhalten angeht, konnte gezeigt werden, daß eine statistisch gesicherte Verstärkung der toxischen Digitoxigeninwirkung durch Calcium hervorgerufen wird.

Digoxin zeigt gegenüber Digitoxigenin ein umgekehrtes Verhalten. Es konnte eine statistisch gesicherte Abschwächung der toxischen Digoxinwirkung festgestellt werden. Damit wurden die Ergebnisse von NATORP und SCHULTZ (1968) in vitro qualitativ bestätigt.

Damit scheint für Digoxin der postulierte Digitalis-Calcium-Synergismus zumindest im toxischen Bereich nicht zuzutreffen.

Die Ergebnisse in vivo, die von dem postulierten Synergismus abwichen, könnten eventuell mit möglichem unterschiedlichem pharmakokinetischem Verhalten der Substanz im Tierversuch erklärt werden. Dies trifft bei den vorliegenden in vitro-Versuchen jedoch nicht zu.

5. Zusammenfassung

5.1. Beispiel der Versuchsdurchführung

An einem Kumulativversuch für g-Strophanthin bei Calcium = 0.45 mM, der in der Abbildung 1 grafisch dargestellt ist, sieht man, daß der positiv inotrope Effekt mit steigender g-Strophanthinkonzentration zunimmt.

5.2. Wechselwirkung zwischen Calcium und Herzglycosiden im therapeutischen Dosierungsbereich

5.2.1. g-Strophanthin

Die Kontraktionsamplitude nimmt in dem Calciumbereich zwischen 0.45 - 1.35 mM mit steigender g-Strophanthinkonzentration zu. In dem Calciumbereich zwischen 1.8 - 3.6 mM ist die Kontraktionsamplitude für die niedrigere Calciumkonzentration gleich null bzw. für die höhere Calciumkonzentration negativ.

Der Dosierungsbereich von g-Strophanthin ist bei der Calciumkonzentration von 0.45 mM am größten und nimmt mit steigender Calciumkonzentration ab.

5.2.2. Digitoxigenin

Die Kontraktionsamplitude nimmt mit steigender Digitoxigeninkonzentration in dem Calciumbereich von 0.45 - 1.35 mM zu. In dem Calciumbereich zwischen 1.8 - 3.6 mM nimmt die Kontraktionsamplitude dagegen ab.

Betrachtet man den Dosierungsbereich von Digitoxigenin, dann sieht man, daß er bei den Calciumkonzentrationen zwischen 0.45 - 1.35 mM am größten ist und mit steigender Calciumkonzentration abnimmt.

5.2.3. Digoxin

Die Kontraktionsamplitude nimmt mit steigender Digoxinkonzentration in dem Calciumbereich zwischen 0.45 - 1.8 mM zu. In dem Calciumbereich von 3.6 mM ist die Kontraktionsamplitude negativ.

Betrachtet man den Dosierungsbereich von Digoxin, so sieht man, daß bei der Calciumkonzentration von 0.45 mM der Dosierungsbereich am größten ist und in dem Calciumbereich zwischen 0.9 - 1.8 mM geringer wird. Bei der Calciumkonzentration von 3.6 mM erweitert sich der therapeutische Dosierungsbereich gegenüber dem zuletzt genannten. Digoxin wirkt allerdings hier negativ inotrop. Vergleicht man nun die Kontraktionsamplitude zwischen der minimalen und maximalen therapeutischen Digoxinkonzentration, dann stellt man fest, daß bei der Calciumkonzentration von 1.35 mM der positiv inotrope Effekt am größten ist und mit fallender Calciumkonzentration abnimmt. Bei der Calciumkonzentration von 3.6 mM wirkt Digoxin negativ inotrop.

5.3. Wechselwirkung zwischen Calcium und Herzglycosiden im toxischen Dosierungsbereich

5.3.1. g-Strophanthin

Mit Hilfe des Wilcoxontests konnte nachgewiesen werden, daß die toxische g-Strophanthinwirkung von den beiden extremen Calciumkonzentrationen nicht signifikant ($p \geq 5\%$) beeinflusst wird.

5.3.2. Digitoxigenin

Im Gegensatz zu g-Strophanthin konnte mit Hilfe des Wilcoxontests nachgewiesen werden, daß bei einer Cal-

ciumkonzentration von 3.6 mM die toxische Digitoxigeninwirkung signifikant eher erreicht wird ($p \leq 5\%$) als im Calciumbereich von 0.45 mM.

5.3.3. Digoxin

Digoxin zeigt sowohl im Vergleich zu g-Strophanthin als auch zu Digitoxigenin ein anderes Verhalten. Es konnte mit Hilfe des Wilcoxontests nachgewiesen werden, daß bei einer Calciumkonzentration von 3.6 mM die toxische Digoxinwirkung signifikant ($p \leq 5\%$) später erreicht wird als im Calciumbereich von 0.45 mM.

5.3.4. Vergleich der Toxizitätsgrenzen

Der Vergleich der Toxizitätsgrenzen der 3 untersuchten Herzglycosiden in Abhängigkeit von den 5 Calciumkonzentrationen zeigt folgendes: Mit Ausnahme der Calciumkonzentration von 1.35 mM nimmt die minimale g-Strophanthinkonzentration mit steigender Calciumkonzentration ab.

Digitoxigenin zeigt im Grunde dasselbe Verhalten.

Der Unterschied besteht darin, daß die toxische Digitoxigeninkonzentration bei Calcium = 0.9 mM sich nicht in dieses Verhalten einordnet.

Digoxin zeigt im Vergleich zu den beiden anderen untersuchten Herzglycosiden entgegengesetztes Verhalten. Mit Ausnahme der Calciumkonzentration von 1.35 mM nimmt nämlich die minimale Digoxinkonzentration mit steigender Calciumkonzentration zu.

6. Literatur

- BOWER J.O. und MENGLE H.A.K. The additive effect of calcium and digitalis.
J. Amer. Med. Assoc. 106, 1151, 1936
- CLARK A.J. The influence of ions upon the action of digitalis.
Proc. Roy. Soc. Med. 5, 181, 1912
- FÖRSTER W. und LINDENAU M. Untersuchungen zur Frage einer synergistischen Wirkung von Calcium und Digitaliskörpern.
Klin. Wschr. 41, 339, 1963
- GOLD H. und EDWARDS D.J. The effects of ouabain on the heart in the presence of hypercalcemia.
Amer. Heart J. 3, 45, 1927
- KLAUS W. Neuere Aspekte über den Wirkungsmechanismus der Herzglycoside.
Z. naturwis. med. Grundlagenforsch. 2, 43, 1964
- KOCH F.E. Experimentelle Untersuchungen über das herzwirksame Prinzip der Convallaria majalis.
Madaus-Jahresber. 5,9,1952
- v. KONSCHIEGG A. Über die Beziehung zwischen Herzmittel- und physiologischer Kationenwirkung.
Arch. exp. Path. Pharmak. 71, 251, 1913
- LIEBERMANN A.L. Comparative studies on calcium gluconate and other calcium salts
J. Amer. Med. Assoc. 97, 15, 1931
- LOEWI O. Über den Zusammenhang zwischen Digitalis- und Kalciumwirkung.
Arch. exp. Path. Pharmak. 82, 131, 1917
- LOEWI O. Über den Zusammenhang zwischen Digitalis- und Kalciumwirkung.
Arch. exp. Path. Pharmak. 83, 366, 1918
- NATORP W. und SCHULTZ U. Über den Einfluß einer Calciumchlorid-Infusion auf die Toxizität einiger Herzglycoside.
Arzneimittelforschung 18, 1609, 1968
- SALTER W.T., SCIARINI L.J. und GEMMEL J. Inotropic synergism of cardiac glucoside with calcium acting on the frog's heart in artificial media.
J. Pharm. exp. Therap. 96, 372, 1949

WERSCHININ N.

Über die systolische und diastolische
Herzwirkung des g-Strophanthins.
Arch. exp. Path. Pharmak. 63, 386, 1910

Lebenslauf

Horst-Dieter Rock

Ich bin am 5.7.42 als Sohn des Verwaltungsangestellten Heinrich Rock in Dreihausen geboren.

- 1949-53: Volksschule
- 1953-57: Mittelschule
- 1957-64: Aufbaugymnasium Kirchhain mit Abitur
- 1964-65: Bundeswehr
- 1965-71: Medizinstudium an der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
- 1971: Medizinisches Staatsexamen
- 1972: Approbation
- 1973: Beginn der Facharztweiterbildung zum Augenarzt

Chemoprint-Druck 63 Gießen Frankfurter Str. 131 Ruf (06 41) 2 17 12